

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-286932  
 (43)Date of publication of application : 02.11.1993

(51)Int.Cl. C07D209/08  
 B01J 27/10  
 B01J 31/24  
 // C07B 61/00

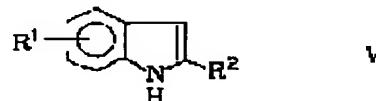
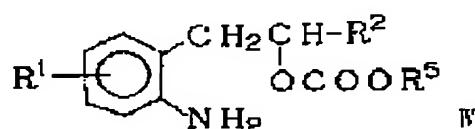
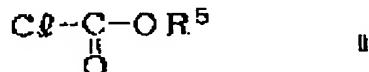
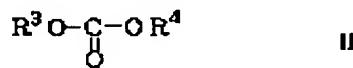
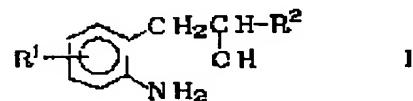
(21)Application number : 03-087705 (71)Applicant : KAWAKEN FINE CHEM CO LTD  
 (22)Date of filing : 27.03.1991 (72)Inventor : IZUMI TAEKO  
 KASAHARA AKIRA

(54) PRODUCTION OF INDOLES

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To produce an indole compound difficult to be produced by conventional process and having an electron-attracting group such as alkoxy carbonyl group and dialkylsulfamoyl group as a substituent under extremely mild reaction condition in high yield and purity.

**CONSTITUTION:** The objective compound of formula V useful for the synthesis of indole compounds, alkaloids, etc., useful as pharmaceuticals, perfumes, cosmetics, etc., can be produced at a low cost by (A) reacting a compound of formula I (R1 is H, Cl, Br, I, 1-4C alkoxy, 2-4C alkoxy carbonyl, benzyloxy or dialkylaminosulfamoyl; R2 is H, 1-4C alkyl, aryl or heterocyclic aromatic group) with a compound of formula II (R3 is alkyl; R4 is allyl, methallyl or crotyl) in a solvent in the presence of a ruthenium catalyst or a palladium catalyst or (B) reacting a compound of formula I with a compound of formula III (R5 is same as R4) and heating the resultant compound of formula IV in a solvent in the presence of a ruthenium catalyst or a palladium catalyst under stirring.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 18.12.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3023197

[Date of registration] 14.01.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-286932

(43)公開日 平成5年(1993)11月2日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 D 209/08  
B 0 1 J 27/10  
31/24  
// C 0 7 B 61/00

識別記号

府内整理番号  
9283-4C

F I

技術表示箇所

3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数2(全5頁)

(21)出願番号 特願平3-87705

(22)出願日 平成3年(1991)3月27日

(71)出願人 390003001

川研ファインケミカル株式会社  
東京都中央区日本橋堀留町2丁目3番3号

(72)発明者 泉 多恵子  
山形県米沢市東2丁目7-139 山形大学  
職員宿舎11-414

(72)発明者 笠原 晃  
埼玉県川越市旭町1-24-12 旭ハニーハ  
イツ103

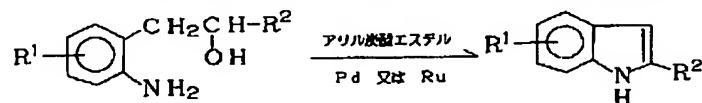
(54)【発明の名称】 インドール類の製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 錯体反応を利用したアルコキシ基やジアルキルスルファモイル基など電子吸引性の置換基を有するインドール類の製法を提供する。

【構成】 O-アミノフェニルエタノール誘導体を出発

原料とし、アリル炭酸エステル類と、パラジウム触媒又はルテニウム触媒の存在下、加熱攪拌すると、パーアリル-パラジウム錯体を経由して、酸化、脱水環化、転移の各反応が順次進行し、極めて穏やかな条件下で収率良くインドール類が製造できる。



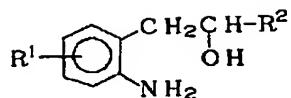
[式中R<sup>1</sup>はH, C<sub>1</sub>, Br, I, C<sub>1~4</sub>アルコキシ、C<sub>2~4</sub>アルコキシカルボニル、ベンジルオキシ、ジアルキルアミノスルファモイルを；R<sup>2</sup>はH, C

<sub>1~4</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールを；それぞれ表す]

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

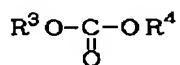
【化1】



(1)

(式中、R<sup>1</sup>は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1ないし4のアルコキシ基、炭素数2ないし4のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる1種を表し、R<sup>2</sup>は水素、炭素数1ないし4のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる1種を表す)で示される。-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式(2)

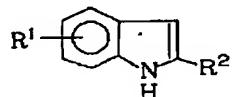
【化2】



(2)

(式中、R<sup>3</sup>はアルキル基を表し、R<sup>4</sup>はアリール基、メタアリール基およびクロチル基から選ばれる1種を表す。)で示されるアリル炭酸エステルとを、溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(3)

【化3】

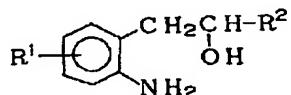


(3)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記に同じ。)で示されるインドール類の製造方法。

【請求項2】 一般式(1)

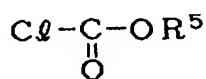
【化4】



(1)

(式中、R<sup>1</sup>は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1ないし4のアルコキシ基、炭素数2ないし4のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる1種を表し、R<sup>2</sup>は水素、炭素数1ないし4のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる1種を表す)で示される。-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式(4)

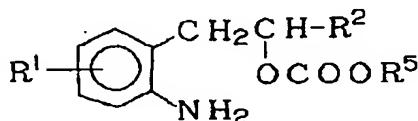
【化5】



(4)

(式中、R<sup>5</sup>はアリール基、メタアリール基およびクロチル基から選ばれる1種を表す。)で示されるクロルギ酸アリルエステルとを反応させ、一般式(5)

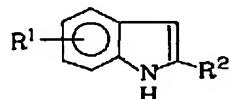
【化6】



(5)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>は前記に同じ。)で示されるエステル誘導体とし、これを溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に加熱攪拌することを特徴とする一般式(3)

【化7】



(3)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記に同じ。)で示されるインドール類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、パイアリル錯体を経由する新規なインドール類の製造方法に関する。インドール環をもつ化合物は、天然界にアルカロイドとして多く存在し、薬理作用を持つものも多く、医薬、香料、化粧品等として広く用いられている。本発明は、それらインドール化合物そのものの合成や、アルカロイド等の合成原料となるインドール類を合成する新規な製造方法を提供する。

【0002】

【従来の技術】インドール類の製造方法としては、フィッシャー法、ビシュラー法、マデラング法などが知られている。しかし、これらの製法は、強酸または強アルカリの存在、高温下の長時間の加熱などの激しい条件下の製法であり、特にアルコキシカルボニル基、ジアルキルスルファモイル基などの電子吸引基を置換基として持つインドール類の製造には問題があった。

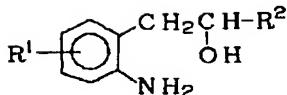
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、置換基の種類に影響されることなく、きわめて穏やかな反応条件下で、目的とするインドール化合物を高収率、高純度で製造する新規な製造方法を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式(1)

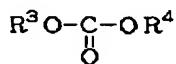
【化8】



(1)

(式中、 $\text{R}^1$  は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 2 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる 1 種を表し、 $\text{R}^2$  は水素、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種を表す) で示される。-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式 (2)

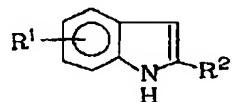
【化 9】



(2)

(式中、 $\text{R}^3$  はアルキル基を表し、 $\text{R}^4$  はアリール基、メタアリル基およびクロチル基から選ばれる 1 種を表す。) で示されるアリル炭酸エステルと、溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (3)

【化 10】

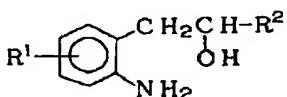


(3)

(式中、 $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は前記に同じ。) で示されるインドール類の製造方法。

【0005】ならびに、一般式 (1)

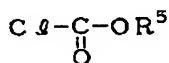
【化 11】



(1)

(式中、 $\text{R}^1$  は水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 2 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる 1 種を表し、 $\text{R}^2$  は水素、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種を表す) で示される。-アミノフェニルエタノール誘導体と、一般式 (4)

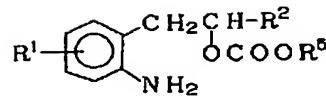
【化 12】



(4)

(式中、 $\text{R}^5$  はアリール基、メタアリル基およびクロチル基から選ばれる 1 種を表す。) で示されるクロルギ酸アリルエステルとを反応させ、一般式 (5)

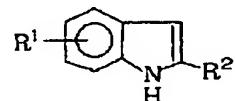
【化 13】



(5)

(式中、 $\text{R}^1$  および $\text{R}^5$  は前記に同じ。) で示されるエステル誘導体とし、これを溶媒中、ルテニウム触媒またはパラジウム触媒の存在下に加熱攪拌することを特徴とする一般式 (3)

【化 14】



(3)

(式中、 $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は前記に同じ。) で示されるインドール類の製造方法である。

【0006】本発明で製造できる化合物は、インドール骨格の 4, 5, 6, 7 位の一つ又は二つ以上の箇所に水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 2 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる置換基を有し、インドール骨格の 2 位に水素、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種の置換基を有するインドール類である。複素環式芳香環としては、例えば、フラン環、ピリジン環、キノリン環等が挙げられる。

【0007】本発明の出発原料となる化合物は、フェニル基の 3, 4, 5, 6 位の一つ又は二つ以上の箇所に水素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシ基およびジアルキルアミノスルファモイル基から選ばれる置換基を有する 2-アミノフェネチルアルコール誘導体である。フェネチルアルコールの  $\alpha$  位の炭素は、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基、アリール基および複素環式芳香環から選ばれる 1 種で置換されていても良い。

【0008】本発明の出発原料となる化合物の製造方法としては、o-ニトロトルエン誘導体にアルデヒド化合物を付加させて o-ニトロフェネチルアルコール誘導体とし、それを還元すれば、容易に原料となる 2-アミノフェネチルアルコール誘導体を製造できる。

【0009】本発明で使用できるルテニウム触媒としては、ジヒドリドテトラキス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、塩化ルテニウムなどが挙げられる。また、本発明で使用できるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、塩化パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどが挙げられる。触媒の使用量は、出発原料の 1/500 ~ 1/2 モル量の範囲、好ましく

は、1/20～1/5モル量の範囲が良い。

【0010】本発明で使用されるアリル炭酸エステルおよびクロルギ酸アリルエステルは、すでに公知の文献 (J. Tsuji et al., Tetrahedron Lett., 25, 2791 (1984)) に記載の方法で容易に製造できる。アリル炭酸エステルおよびクロルギ酸アリルエステルの使用量は、出発原料に対して過剰モル量が好ましい。

【0011】本発明方法で使用できる溶媒としては、具体的に列挙すれば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリルなどの脂肪族ニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類が挙げられる。

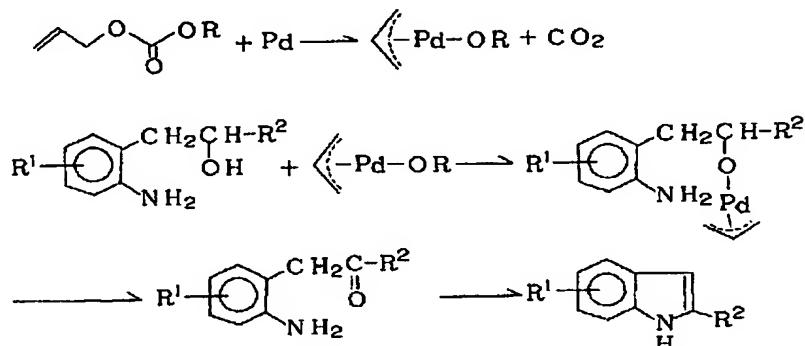
【0012】本発明の一実施態様を述べれば、圧力容器中に出発原料、触媒、溶媒、アリル炭酸エステルを入れ、系内の雰囲気を空素ないしアルゴン等の不活性ガスで置換した後、常温～100℃の温度範囲で数時間ないし十数時間反応させる。反応の終点は、ガスクロマトグラフ等によってチェックされる。反応中に触媒の一部は

金属パラジウム又は金属ルテニウムに還元され、器壁に析出が見られる。反応液を濾過した後、減圧で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフ等で精製すれば、容易に高純度の目的物を高収率で得ることができる。

#### 【0013】

【作用】本発明の反応機作について説明すれば、下記の図のようであると推測される。まず、アリル炭酸アルキルエ斯特はパラジウム触媒又はルテニウム触媒と反応し、脱炭酸してパーアリル錯体を生じる。この錯体は、O-アミノフェニルアルール誘導体とアルコール交換反応を起こして、O-アミノフェニルアルール誘導体の金属錯体を生成する。更に、自然に脱水素反応を起こしながら錯体が分解し、同時に酸化反応が生じて、カルボニル化合物が生ずる。更に、脱水環化、転移反応が自動的に進行し、最終的にインドール化合物が生成するものと考えられる。

#### 【図1】



【0014】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。

#### 【実施例】

##### 実施例 1

アルゴン置換した耐圧容器中にジヒドリドテトラキストリフェニルホスフィルルテニウム 1. 97 g (1. 7 mmol)、乾燥トルエン 120 ml、 $\alpha$ -フェニル-2-ニトロフェニルアルコール 0. 72 g (3. 4 mmol) およびアリル炭酸メチル 0. 79 g (6. 8 mmol)を入れ、100℃で24時間加熱攪拌した。反応終了後、不溶物を濾過し、減圧で溶媒のトルエンを除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル-ベンゼン）で分離精製し、2-フェニルインドールの白色結晶 0. 54 g (収率 8.2%)を得た。融点は、187-188℃であった。

##### 【0015】実施例 2

窒素雰囲気下、200 ml の三つロフラスコに2-アミノフェニルアルコール 2. 13 g (0. 01 mol) を乾燥ビリジン 1. 58 g (0. 01 mol) を含む乾燥エーテル 20 ml に溶かし、0℃に冷却した。同温度に保ちながら、クロルギ酸アリル 1. 20 g (0. 01 mol) を含む乾燥エーテル溶液 20 ml を滴下した。滴下終了後、

室温で24時間攪拌した後、反応溶液に希塩酸を加え中和した。エーテルで抽出処理した後、エーテル層を飽和食塩水で洗い、乾燥後エーテルを除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、50:1）で分離精製し、アリル-(2-アミノフェニル)-1-フェニルエチルカーボネートの白色結晶 2. 4 g (収率 8.1%)を得た。融点は 121-122℃で、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴分析、質量分析などの結果、目的物に相違ないことが確認された。アルゴンで置換した耐圧容器にジヒドリドテトラキストリフェニルホスフィルルテニウム 1. 97 g (1. 7 mmol) と乾燥ベンゼン 140 ml に溶かした上記のカーボネート化合物 1. 00 g (3. 4 mmol) を加え、100℃で24時間加熱攪拌した。反応後の処理は実施例1と同様に行って、目的の2-フェニルインドールの白色結晶 0. 43 g (収率 6.6%)を得た。

##### 【0016】実施例 3

アリル-2-(2-アミノ-4-プロムフェニル)-1-フェニルエチルカーボネートを出発原料として、実施例2と同様に反応させた結果、6-プロモ-2-フェニルインドールの白色結晶を収率 6.0% 得た。融点は、182-183℃であった。

## 【0017】実施例 4

出発原料として、2-(2-アミノ-4-ジメチルアミノスルファモイルフェニル)-1-フェニルインドールを用い、実施例1と同様に反応させたところ、6-(ジメチルアミノスルファモイル)2-フェニルインドールの淡黄色結晶を収率62%で得た。融点は、170-171℃であった。

## 【0018】実施例 5

$\alpha$ -フェニル-2-ニトロフェネチルアルコールを出発

原料として、酢酸パラジウム触媒とアセトニトリル溶媒を使用し、他の反応条件は実施例1に準じて反応した結果、2-フェニルインドールが収率23%で得られた。

## 【0019】

【発明の効果】本発明により、従来製造が困難であったアルコキシカルボニル基やジアルキルスルファモイル基などの電子吸引基を置換基として持つインドール化合物を温和な条件で、収率良く合成することが可能となつた。

## 【手続補正書】

【提出日】平成5年3月30日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

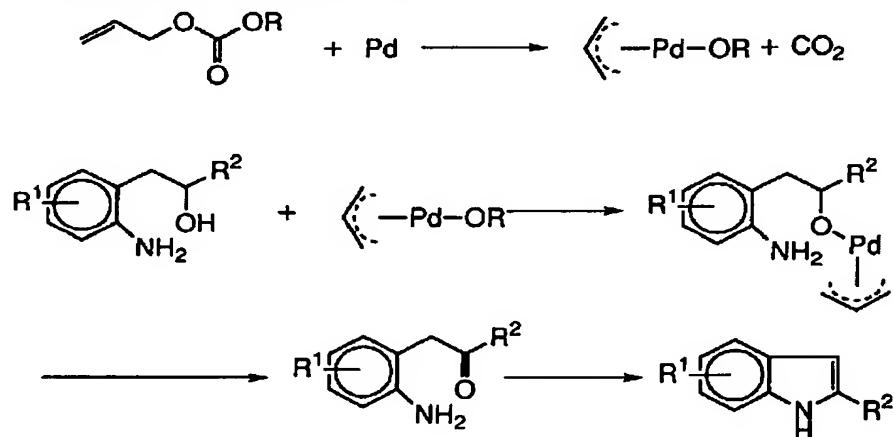
【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

## 【補正内容】

## 【0013】

【作用】本発明の反応機作について説明すれば、下記の式のようであると推測される。まず、アリル炭酸アルキルエステルはパラジウム触媒又はルテニウム触媒と反応



し、脱炭酸してパイーアリル錯体を生じる。この錯体は、 $\text{o}$ -アミノフェネチルアルール誘導体とアルコール交換反応を起こして、 $\text{o}$ -アミノフェネチルアルール誘導体の金属錯体を生成する。更に、自然に脱水素反応を起こしながら錯体が分解し、同時に酸化反応が生じて、カルボニル化合物が生ずる。更に、脱水環化、転移反応が自動的に進行し、最終的にインドール化合物が生成するものと考えられる。

## 【化15】